

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-255681

(43)公開日 平成9年(1997)9月30日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 4 7		C 0 7 D 487/04	1 4 7
A 6 1 K 31/53	A D U		A 6 1 K 31/53	A D U

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平8-67814

(22)出願日 平成8年(1996)3月25日

(71)出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72)発明者 永松 朝文

岡山県岡山市津島中1丁目3番1-301

(72)発明者 山岸 武弘

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 米田 文郎

大阪府高槻市高見台16-15

(74)代理人 弁理士 北川 富造

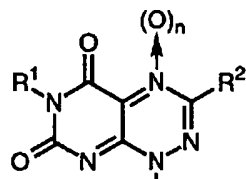
(54)【発明の名称】 抗腫瘍剤

(57)【要約】

【目的】 優れた抗腫瘍剤を提供する。

【構成】 式

【化1】

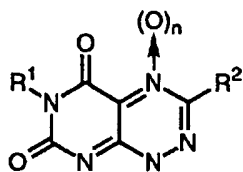


〔式中、 R^1 はフェニル基または低級アルキル基を示し、 R^2 は「低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基及び式 $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 及び R^5 はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示す。) で表される基」からなる群より選ばれる基の1つまたは2つで置換されていてもよいフェニル基または2-フェニルエチニル基を示し、 R^3 は低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、 n は0または1を示す。〕で表される7-アザプテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

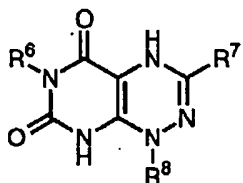
【化1】



【式中、 R^1 はフェニル基または低級アルキル基を示し、 R^2 は「低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基及び式 $-NR^4R^5$ （式中、 R^4 及び R^5 はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示す。）で表される基」からなる群より選ばれる基の1つまたは2つで置換されていてもよいフェニル基または2-フェニルエチル基を示し、 R^3 は低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、 n は0または1を示す。】で表される7-アザプテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤。

【請求項2】 式

【化2】



【式中、 R^6 は低級アルキル基を示し、 R^7 は低級アルキル基または「メチレンジオキシ基もしくは式 $-NR^9R^{10}$ （式中、 R^9 及び R^{10} はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示す。）で表される基」で置換されていてもよいフェニル基を示し、 R^8 は低級アルキル基を示す。】で表される7-アザプテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、7-アザプテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明の化合物の多くは、特開平7-41479号公報、Chem. Pharm. Bull., 23巻, 9号, 2001~2009ページ（1975年）、J. C. S. Perkin I, 713ページ（1976年）、Chem. Pharm. Bull., 41巻, 2号, 362~368ページ（1993年）またはSynthesis, No. 3, 177~179ページ（1975年）のいずれかの文献により公知の化合物であるが、その抗腫瘍作用は知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れた抗腫瘍剤を提供することにある。

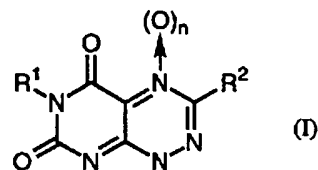
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題の達成のために鋭意研究を進めた結果、ある種の7-アザプテリジン誘導体が優れた抗腫瘍作用を有することを見だし、本発明を完成した。

【0005】すなわち、本発明は、式

【0006】

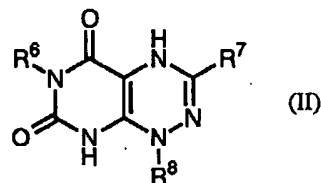
【化3】



【0007】【式中、 R^1 はフェニル基または低級アルキル基を示し、 R^2 は「低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基及び式 $-NR^4R^5$ （式中、 R^4 及び R^5 はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示す。）で表される基」からなる群より選ばれる基の1つまたは2つで置換されていてもよいフェニル基または2-フェニルエチル基を示し、 R^3 は低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、 n は0または1を示す。】で表される7-アザプテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤であり、また本発明は、式

【0008】

【化4】



【0009】【式中、 R^6 は低級アルキル基を示し、 R^7 は低級アルキル基または「メチレンジオキシ基もしくは式 $-NR^9R^{10}$ （式中、 R^9 及び R^{10} はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示す。）で表される基」で置換されていてもよいフェニル基を示し、 R^8 は低級アルキル基を示す。】で表される7-アザプテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤である。

【0010】本発明において、低級アルキル基とは、炭素原子数1~4個の直鎖状または分枝鎖状のものであり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基などである。

【0011】また、低級アルコキシ基とは炭素原子数1~4個の直鎖状または分枝鎖状のものであり、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などである。シクロアルキル基とは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基である。ハロゲン原子とは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であ

る。

【0012】本発明の抗腫瘍剤の有効成分となる化合物は、前記公知文献に記載の方法に従って、あるいは前記公知文献に記載の方法と同様にして容易に製造することができる。また、式 (II) の化合物は、トキソフラビン類をsodium dithioniteと反応することにより得ることができる。

【0013】本発明に係る化合物は常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、注射剤などの製剤として経口投与または非経口投与する。上記製剤の製造においては、常用の担体、例えば賦形剤（例えば結晶セルローズ、デンプン、乳糖、マンニトールなど）、結合剤（例えばヒドロキシプロピルセルローズ、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルクなど）などを用いる。本発明の抗腫瘍剤の投与量は、患者の症状、年齢、性別、治療の目的などにより異なるが、通常成人で1～1000mgである。

【0014】

【実験例】以下、実験例を挙げて、本発明の抗腫瘍剤の効果を更に詳細に説明する。

製造例1

3-(2-ヒドロキシフェニル)-1,6-ジメチルピリミド [5,4-e]-1,2,4-トリアジン-5,7(1H,6H)-ジオン [式 (I) においてR¹がメチル基, R²が2-ヒドロキシフェニル基, R³がメチル基でnが0である化合物, 以下化合物1] 及び3-(2-ヒドロキシフェニル)-1,6-ジメチルピリミド [5,4-e]-1,2,4-トリアジン-5,7(1H,6H)-ジオン 4-オキサイド [式 (I) においてR¹がメチル基, R²が2-ヒドロキシフェニル基, R³がメチル基でnが1である化合物, 以下化合物2] の製造

(1) 3-メチル-6-(1-メチルヒドラジノ) ウラシル (20mmol) をドライエタノール (100ml) に溶解し、2-ヒドロキシベンズアルデヒド (40mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、生成した固体を濾取し、ドライエタノールで再結晶して6-[2-(2-ヒドロキシベンジリデン)-1-メチルヒドラジノ]-3-メチルウラシル (4.83g) を無色針状結晶として得た。

m. p. 253～255℃。

【0015】(2) (1) で得た化合物 (15mmol) を酢酸 (50ml) に懸濁し、5～7℃に冷却後、sodium nitrite (3.1g, 45mmol) を少量ずつ加えた。添加後、更に室温で6時間攪拌した。反応終了後、生成した固体を濾取し、水洗、乾燥した。母液にジエチルエーテル (100ml) を加えると、更に結晶が析出した。これを濾取し、水洗、乾燥したこの第二結晶と第一結晶とを合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ベンゼン: エチルアセテート=9:1) で2種類の成分を分離精製し、40%ジオキサン水溶液よりそれぞれを再結晶して標記2種の化合物を得た。

化合物1 [m. p. 200～202℃ (オレンジ色針状結晶)]

化合物2 [m. p. 194～196℃ (黄色針状結晶)]。

【0016】製造例2

式 (II) の化合物の製造

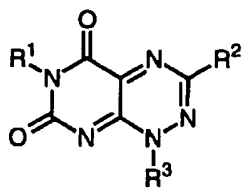
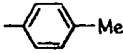
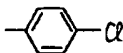
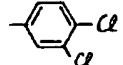
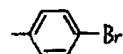


トキソフラビン類 (5mmol) をsodium dithionite (2.6g, 15mmol) の水溶液 (30ml) に加え、室温で10分間攪拌した。反応終了後、析出結晶を濾取し、水洗後デシケーター内で減圧乾燥することにより標記化合物を得た。製造した化合物の融点を表4に示す。

【0017】実験例

平底の96穴プレートの各穴に継代培養したHT1080細胞 2×10^3 個/100μlの細胞浮遊液 (10%牛胎児血清添加MEM培地に浮遊) を添加し、24時間培養した。これに、ジメチルスルホキシドに溶解し、培地で希釈した検体 [本発明化合物液100μl (ジメチルスルホキシド最終濃度0.5%)] を添加し、さらに72時間培養した。培養後、MTT [3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウム ブロミド] (発色試薬) を添加し、さらに4時間培養した。培養終了後、培地を除き、細胞を150μlのジメチルスルホキシドに溶解して、540nmの吸光度を測定した。コントロール群の吸光度に対する検体処理群の吸光度の比を求め、50%増殖阻害濃度 (IC₅₀値) を計算した。本発明に係る代表的化合物の実験結果を表1～表4に示した。

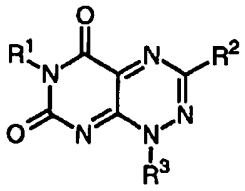
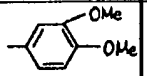
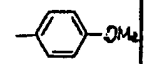
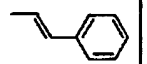
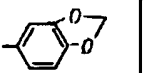
【0018】

【表1】

			
R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ 值(μg/ml)
Ph		Me	0.66
Ph		Me	0.76
Ph		Me	2.45
Ph		Me	1.71
Me		Me	0.21
Me	Ph	Me	0.59
Me	Ph	Pr	0.44
Me	Ph	Bu	0.98
Me	Ph		0.36

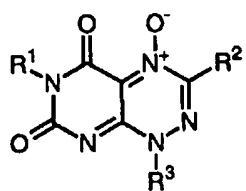
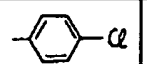
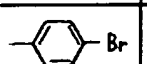
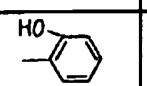
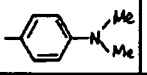
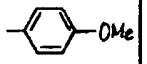
【0019】

【表2】

			
R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ 值(μg/ml)
Me		Me	0.29
Me		Me	0.28
Me		Me	0.50
Me		Me	0.44

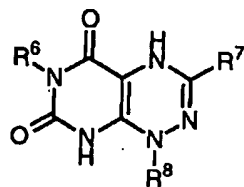
【0020】

【表3】

			
R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ 值(μg/ml)
Ph	Ph	Me	0.91
Ph		Me	1.28
Ph		Me	2.01
Me		Me	0.28
Me	Ph	Me	0.63
Me		Me	0.77
Me		Me	0.55

【0021】

【表4】



R ⁶	R ⁷	R ⁸	[C ₅₀]値(μg/ml)	m. p. (°C)
Me	Ph	Me	1. 2 0	>219(dec.)
Me	Me	Me	0. 4 4	>175(dec.)
Me		Me	0. 6 5	>275(dec.)
Me		Me	0. 5 2	>250(dec.)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-255681

(43)Date of publication of application : 30.09.1997

(51)Int.Cl.

C07D487/04
A61K 31/53

(21)Application number : 08-067814

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 25.03.1996

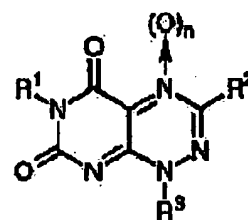
(72)Inventor : NAGAMATSU TOMOFUMI
YAMAGISHI TAKEHIRO
YONEDA FUMIO

(54) ANTITUMOR AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new orally or parenterally administrable antitumor agent having excellent antitumor activity by conducting a pharmaceutical manufacturing of a specific 7-azapteridine derivative as active ingredient together with a medicinal support in common use.

SOLUTION: This antitumor agent having excellent antitumor activity is obtained by conducting a pharmaceutical manufacturing of a 7-azapteridine derivative of the formula [R1 is phenyl or a lower alkyl; R2 is (substituted) phenyl or 2-phenylethenyl; R3 is a lower alkyl or cycloalkyl; (n) is 0 or 1] {e.g. 3-(2-hydroxyphenyl)-1,6-dimethylpirimido[5,4-e]-1,2,4-triazine-5,7(1H, 6H)-dione} as active ingredient together with a medicinal support, vehicle binder, lubricant, etc., into tablets, granules, capsules, injections etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 20.02.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other

than the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

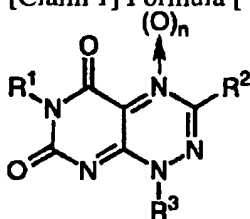
JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

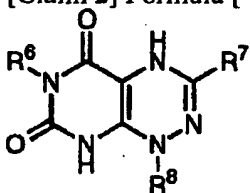
[Claim(s)]

[Claim 1] Formula [** 1]



R1 shows a phenyl group or a low-grade alkyl group among [type. R2 "low-grade alkyl group, A halogen atom, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, a methylene dioxy radical, and formula -NR four R5 (R4 and R5 show a hydrogen atom or a low-grade alkyl group among a formula, respectively.) the phenyl group or 2-phenyl ethenyl radical which may be permuted by one of the radicals chosen from the group which consists of a radical expressed", or two is shown, R3 shows a low-grade alkyl group or a cycloalkyl radical, and n shows 0 or 1.] The antitumor agent which comes out and makes an active principle the 7-aza-pteridine derivative expressed.

[Claim 2] Formula [** 2]



[-- the inside of a formula, and R6 -- a low-grade alkyl group -- being shown -- R7 -- a low-grade alkyl group -- or -- "-- a methylene dioxy radical or formula [] -- the phenyl group which may be permuted by radical" expressed with -NR nine R10 (R9 and R10 show a hydrogen atom or a low-grade alkyl group among a formula, respectively.) is shown, and R8 shows a low-grade alkyl group.] The antitumor agent which comes out and makes an active principle the 7-aza-pteridine derivative expressed.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the antitumor agent which makes a 7-aza-pteridine derivative an active principle.

[0002]

[Description of the Prior Art] Although many of compounds of this invention are well-known compounds by JP,7-41479,A, Chem.Pharm.Bull., 23 volumes, No. 9, 2001-2009 pages (1975), J.C.S.PerkinI, 713 pages (1976), Chem.Pharm.Bull., 41 volumes, No. 2, 362-368 pages (1993) or Synthesis, and No.3,177-179 page (1975) one of reference, The antitumor action is not known.

[0003]

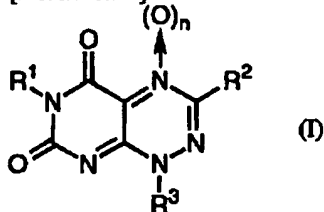
[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is to offer the outstanding antitumor agent.

[0004]

[Means for Solving the Problem] As a result of advancing research wholeheartedly for achievement of said technical problem, this invention persons found out having the antitumor action excellent in a certain kind of 7-aza-pteridine derivative, and completed this invention.

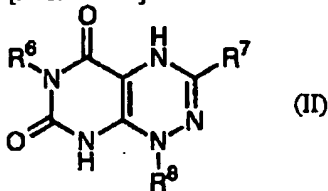
[0005] That is, this invention is a formula. [0006]

[Formula 3]



[0007] R1 shows a phenyl group or a low-grade alkyl group among [type. R2 "low-grade alkyl group, A halogen atom, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, a methylene dioxy radical, and formula -NR four R5 (R4 and R5 show a hydrogen atom or a low-grade alkyl group among a formula, respectively.) the phenyl group or 2-phenyl ethenyl radical which may be permuted by one of the radicals chosen from the group which consists of a radical expressed", or two is shown, R3 shows a low-grade alkyl group or a cycloalkyl radical, and n shows 0 or 1.] It is the antitumor agent which comes out and makes an active principle the 7-aza-pteridine derivative expressed, and this invention is a formula. [0008]

[Formula 4]



[0009] [-- the inside of a formula, and R6 -- a low-grade alkyl group -- being shown -- R7 -- a low-grade alkyl group -- or -- "-- a methylene dioxy radical or formula [] -- the phenyl group which may be permuted by radical" expressed with -NR nine R10 (R9 and R10 show a hydrogen atom or a low-grade alkyl group among a formula, respectively.) is shown, and R8 shows a low-grade alkyl group.] It is the antitumor agent which comes out and makes an active principle the 7-aza-pteridine derivative expressed.

[0010] In this invention, a low-grade alkyl group is the thing of the shape of the shape of a straight chain of 1-4 carbon atomic numbers, and a branched chain, for example, are a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, butyl, an isobutyl radical, t-butyl, etc.

[0011] Moreover, a lower alkoxy group is the thing of the shape of the shape of a straight chain of 1-4 carbon atomic numbers, and a branched chain, for example, are a methoxy group, an ethoxy radical, a propoxy group, a butoxy radical, etc. A cycloalkyl radical is a cyclopentyl group, a cyclohexyl radical, or a cycloheptyl radical. A halogen atom is a chlorine atom, a bromine atom, or an iodine atom.

[0012] The compound used as the active principle of the antitumor agent of this invention can be easily manufactured like the approach of a publication at said well-known reference according to the approach of a publication in said well-known reference. Moreover, the compound of a formula (II) can obtain toxoflavins by reacting with sodium dithionite.

[0013] the compound concerning this invention -- a conventional method -- as pharmaceutical preparation, such as a tablet, a granule, powder, a capsule, and injections, -- internal use -- or parenteral administration is carried out. In manufacture of the above-mentioned pharmaceutical preparation, support (for example, crystalline cellulose, starch, a lactose, a mannitol, etc.) in ordinary use, for example, excipients, a binder, lubricant (for example, hydroxypropylcellulose, a polyvinyl pyrrolidone, etc.) (for example, magnesium stearate, talc, etc.), etc. are used. Although the dose of the antitumor agent of this invention changes with a patient's symptom, age, sex, purposes of a therapy, etc., it is usually 1-1000mg in an adult.

[0014]

[Example(s) of Experiment] Hereafter, the example of an experiment is given and the effectiveness of the antitumor agent of this invention is further explained to a detail.

In 1, 2, 4-triazine -5, and a 7(1H, 6H)-dione [type (I) -1 and example of manufacture 13-(2-hydroxyphenyl) pyrimide [6-dimethyl] [5 and 4-e] - R -- one -- a methyl group -- R -- two -- two - hydroxyphenyl -- a radical -- R -- three -- a methyl group -- n -- zero -- it is -- a compound -- the following -- a compound -- one --] -- and -- three - (2-hydroxyphenyl) -1, 6-dimethyl pyrimide [5, and 4-e --] - 1, 2, 4-triazine -5, and 7(1H, 6H)-dione In a 4-oxide [type (I) R -- one -- a methyl group -- R -- two -- two - hydroxyphenyl -- a radical -- R -- three -- a methyl group -- n -- one -- it is -- a compound -- the following -- a compound -- two --] -- manufacture -- (-- one --) -- three - methyl - six - (1-methyl hydrazino) -- a uracil (20mmol) -- dry ethanol (100ml) -- dissolving -- The 2-hydroxy benzaldehyde (40mmol) was added and it stirred at the room temperature for 2 hours. The generated solid-state was separated after reaction termination, it recrystallized in dry ethanol, and the 6-[2-(2-hydroxy benzylidene)-1-methyl hydrazino]-3-methyl uracil (4.83g) was obtained as colorless needle crystal.

m. p.253-255 degrees C.

[0015] The compound (15mmol) obtained by (2) and (1) was suspended in the acetic acid (50ml), and sodium nitrite (3.1g, 45mmol) was added small quantity every after cooling at 5-7 degrees C. It stirred at the room temperature further after addition for 6 hours. The generated solid-state was separated after reaction termination, and it rinsed and dried. When diethylether (100ml) was added to the mother liquor, the crystal deposited further. This was separated, this second crystal and first crystal that rinsed and dried were set, separation purification of two kinds of components was carried out with the silica gel column chromatography (benzene: expansion solvent; ethyl acetate = 9:1), each was recrystallized from the dioxane water solution 40%, and the compound of two sorts of marks was obtained.

Compound 1[m. p.200 - 202-degree-C(orange needle crystal)]

Compound 2[m. p.194 - 196-degree-C(yellow needle crystal)].

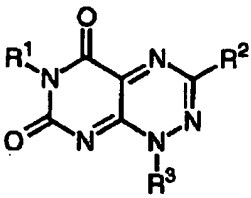
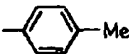
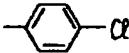
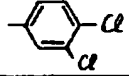
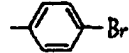
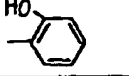

[0016] The manufacture toxoflavins (5mmol) of the compound of example of manufacture 2 formula

(II) were added to the water solution (30ml) of sodium dithionite (2.6g, 15mmol), and it stirred for 10 minutes at the room temperature. The deposit crystal was separated after reaction termination and the mark compound was obtained by carrying out reduced pressure drying within an after [rinsing] desiccator. The melting point of the manufactured compound is shown in Table 4.

[0017] The cell suspension (it floats to a fetal-calf-serum addition MEM culture medium 10%) of 2×10^3 HT1080 cells / 100microl which carried out subculture to each hole of 96 hole plate of the example flat bottom of an experiment was added, and it cultivated for 24 hours. To this, it dissolved in dimethyl sulfoxide, the specimen [this invention compound liquid 100microl (the 0.5% of the dimethyl sulfoxide last concentration)] diluted with the culture medium was added, and it cultivated to it for further 72 hours. MTT [3-(4, 5-dimethyl thiazole-2-IRU)-2 and 5-diphenyl tetrazolium bromide] (color reagent) was added after culture, and it cultivated for further 4 hours. After culture termination, except for the culture medium, the cell was dissolved in the dimethyl sulfoxide of 150microl, and the absorbance of 540nm was measured. It asked for the ratio of the absorbance of the specimen processing group to the absorbance of a control group, and growth inhibition concentration (IC50 value) was calculated 50%. The experimental result of the typical compound concerning this invention was shown in Table 1 - 4.

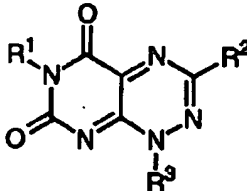
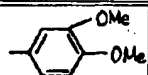
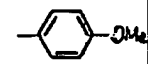
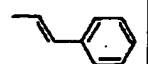
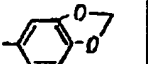
[0018]

[Table 1]

			
R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ 値(μg/ml)
Ph		Me	0.66
Ph		Me	0.76
Ph		Me	2.45
Ph		Me	1.71
Me		Me	0.21
Me	Ph	Me	0.59
Me	Ph	Pr	0.44
Me	Ph	Bu	0.98
Me	Ph		0.38

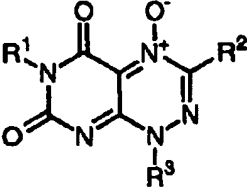
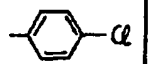
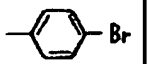
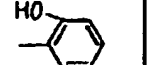
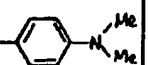
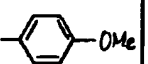
[0019]

[Table 2]

			
R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ 値(μg/ml)
Me		Me	0.29
Me		Me	0.28
Me		Me	0.50
Me		Me	0.44

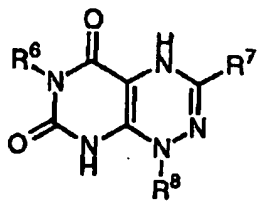
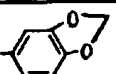
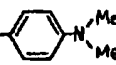
[0020]

[Table 3]

			
R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ 値(μg/ml)
Ph	Ph	Me	0.91
Ph		Me	1.28
Ph		Me	2.01
Me		Me	0.28
Me	Ph	Me	0.63
Me		Me	0.77
Me		Me	0.55

[0021]

[Table 4]

				
R ⁶	R ⁷	R ⁸	[C ₅₀ 値(μg/ml)]	m. p. (°C)
Me	Ph	Me	1. 2 0	>219(dec.)
Me	Me	Me	0. 4 4	>175(dec.)
Me		Me	0. 6 5	>275(dec.)
Me		Me	0. 5 2	>250(dec.)

[Translation done.]